

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 septembre 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/082327 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A61K 7/48**,
31/74

45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000176

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **SAURAT, Jean-Hilaire** [FR/CH]; 2, place Reverdin, CH-1206 Genève (CH). **KAYA, Gürkan** [CH/CH]; 2, chemin de la Normandie, CH-1206 Genève (CH). **BORDAT, Pascal** [FR/FR]; 2, chemin de l'Eglise, F-31320 Mervilla (FR).

(22) Date de dépôt international :
27 janvier 2005 (27.01.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400826 29 janvier 2004 (29.01.2004) FR

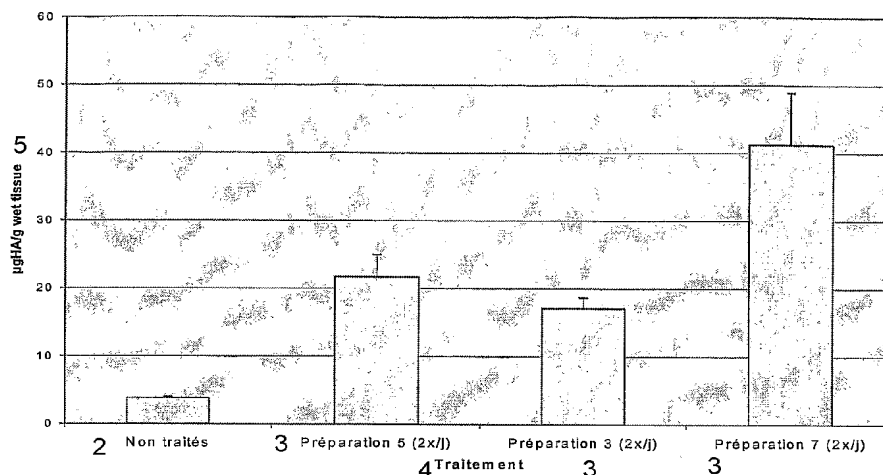
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: TOPICAL COMPOSITIONS ASSOCIATING SODIUM HYALURONATE FRAGMENTS AND RETINOID USEFUL FOR COSMETIC AND MEDICAL DERMATOLOGY

(54) Titre : COMPOSITIONS TOPIQUES ASSOCIANT DES FRAGMENTS DE HYALURONATE DE SODIUM ET UN RETINOÏDE

1 Dosage du HA dans l'épiderme



1 ... DETERMINATION OF HA IN
2 ... NON TREATED
3 ... PREPARATION

4 ... TREATMENT
5 ... TISSU HUMIDE ugHA/g

(57) Abstract: The inventive compositions for topical application are characterised in that they comprises one or several hyaluronate fragments in the form of a main principle whose molecular weight ranges from 50 000 and 750 000 Da and a retinoid if necessary.

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/082327 A1



KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

COMPOSITIONS TOPIQUES ASSOCIANT DES FRAGMENTS DE HYALURONATE DE SODIUM ET UN RETINOÏDE

5 La présente invention a pour objet des compositions topiques à base de hyaluronate, leur utilisation en cosmétologie et en dermatologie.

 Le hyaluronate (HA) est la composante majeure de la matrice extracellulaire. Il est surtout présent dans les
10 tissus conjonctifs dits « mous » par opposition à d'autres glycosaminoglycane comme l'acide chondroïtine sulfurique présents dans les tissus dits « durs » tels que le cartilage. On le retrouve ainsi en quantités importantes principalement dans la peau.

15 Le HA est un glycosaminoglycane linéaire non sulfaté composé d'unités répétitives de D-acide glucuronique et de N-acetyl-D-glucosamine (Tammi R., Agren UM., Tuhkanen AL., Tammi M. *Hyaluronan metabolism in skin. Progress in Histochemistry & Cytochemistry*. 29(2):1-81, 1994).

20 Dans la peau normale, le HA est synthétisé essentiellement par les fibroblastes dermiques et les kératinocytes épidermiques (Tammi R., déjà cité). Grâce à ses résidus portant une charge négative, le HA joue le rôle d'une pompe à eau permettant de maintenir
25 l'élasticité de la peau. Le HA a un rôle principal dans le contrôle de la diffusion des aliments, des hormones, des vitamines et des sels inorganiques du tissu conjonctif et dans le nettoyage des déchets métaboliques pouvant induire des réactions inflammatoires. Avec l'âge,
30 la quantité de HA et son degré de polymérisation diminuent, résultant en une diminution de la quantité d'eau retenue dans le tissu conjonctif. La peau subit

alors un processus de vieillissement qui aboutit à une augmentation de la fibrose et à une baisse de la teneur en fibres élastiques.

Dans la peau humaine normale, le HA existe sous
5 forme d'un polymère de haut poids moléculaire (600 000 -
1 000 000 Da). La dégradation physiologique du HA dans la
peau se fait par (i) l'internalisation par les
kératinocytes via le CD44 et (ii) la fragmentation
intracellulaire en fragments de taille intermédiaire par
10 les hyaluronidases (60 000-300 000 Da). Le HA fragmenté
est relâché par les kératinocytes, passe la membrane
basale et est libéré directement dans les vaisseaux
lymphatiques (Tammi R. et al., déjà cité).

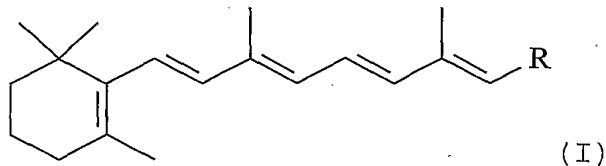
Dans des conditions inflammatoires, l'accumulation
15 des formes de bas poids moléculaire de HA a été démontrée
chez l'animal. Pendant l'inflammation, des facteurs
chimiotactiques plaquettaires comme de la fibrine
stimulent l'afflux et l'activation des fibroblastes qui
dégradent le HA par sécrétion de hyaluronidase résultant
20 en des concentrations tissulaires élevées de petits
fragments de HA. La génération de ces petits fragments de
HA se fait aussi par divers mécanismes comme la
dépolymérisation par les espèces réactives d'oxygène
relâchées par les granulocytes, ou dans la peau irradiée
25 par les ultraviolets, ou la synthèse de novo de fragments
de bas poids moléculaire. Plusieurs études ont suggéré
que le HA de haut et bas poids moléculaire peut avoir des
effets biologiques différents sur les cellules et les
tissus (McKee CM., Penno MB., Cowman M., Burdick MD.,
30 Strieter RM., Bao C., Noble PW. *Hyaluronan (HA) fragments
induce chemokine gene expression in alveolar macrophages.
The role of HA size and CD44. Journal of Clinical*

Investigation. 98(10):2403-13, 1996 ; Termeer CC., Hennies J., Voith U., Ahrens T., Weiss JM., Prehm P., Simon JC. *Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells.* *Journal of Immunology.* 5 165(4):1863-70, 2000 ; Fitzgerald KA., Bowie AG., Skeffington BS., O'Neill LA., Ras, Protein kinase C zeta, and I kappa B kinases 1 and 2 are downstream effectors of CD44 during the activation of NF-kappa B by hyaluronic acid fragments in T-24 carcinoma cells. *Journal of* 10 *Immunology.* 164(4):2053-63, 2000).

Il a été démontré que le HA de poids moléculaires intermédiaires (50 000 - 250 000 Da), appliqué sur la peau murine et humaine, traverse les couches épidermiques et dermiques. Les produits de dégradation apparaissent 15 dans le sérum 2 heures après l'application du HA sur la peau. Le poids moléculaire du HA récupéré dans le sérum est légèrement inférieur à celui du HA appliqué sur la peau, démontrant ainsi que le passage transcutané du HA ne se limite pas uniquement à des fragments de plus 20 petite taille (100 - 10 000 Da) (Brown TJ., Alcorn D, Fraser JR. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 113(5):740-6, 1999).

La vitamine A (rétinol) et ses dérivés naturels et 25 synthétiques, collectivement désignés comme rétinoïdes, constituent une grande variété de substances ayant des effets marqués notamment dans l'embryogénèse, la reproduction, le mécanisme de la vision, la régulation de la croissance et le phénomène de différenciation 30 cellulaire (Blomhoff R. et al. 1991, *Physiol. Rev.* 71:951-990 ; Sporn M.B. et al. (1994) in *the Retinoids*, 2nd Ed. Raven Press, NY).

Les rétinoïdes naturels sont définis par la formule générale (I) suivante telle que définie dans (IUPAC-IUB *Joint Commission on Biochemical Nomenclature in Eur. J. Biochem.* (1982), 129, 1-5) :



dans laquelle R = CH₂OH correspond au rétinol (ROL)

R = CHO correspond au rétinal (RAL)

R = COOH correspond à l'acide rétinoïque (RA).

Les effets biologiques des rétinoïdes sont médiés par leur interaction avec les récepteurs nucléaires du type RAR (récepteur de l'acide rétinoïque) et RXR (récepteur X de l'acide rétinoïque). Le ligand connu des récepteurs RARs est l'isomère trans de la forme acide de la vitamine A (acide trans-rétinoïque).

Dans beaucoup de types cellulaires, y compris les cellules épithéliales, le ROL est métabolisé en rétinylesters.

L'importance des rétinoïdes en dermatologie remonte aux premières observations chez l'animal d'anomalies cutanées induites par un déficit en vitamine A (Wolbach et Howe, *J. exp. Med.* 43 : 753).

Aujourd'hui, de très nombreux rétinoïdes ont été synthétisés. Les domaines principaux d'utilisation restent les indications dermatologiques telles que les kératoses actiniques, l'acné et d'une façon générale le traitement par voie topique ou orale des désordres de kératinisation tels que le psoriasis et la maladie de Darier.

Par ailleurs, un certain nombre de combinaisons ou d'associations avec des rétinoïdes sont connues :

- combinaisons de molécules agissant sur la différenciation cellulaire et l'immunomodulation, par exemple combinaison de rétinoïdes et de chimiothérapie dans les lymphomes cutanés (Thestrup-Petersen et al. *Br. J. Dermatol.* 118 : 811-818),
- combinaison de rétinoïdes et de photothérapie par exemple en association avec les psoralènes (Saurat et al. *Dermatologica* 177 : 218-224)
- combinaison de molécules affectant le métabolisme des rétinoïdes. C'est par exemple le cas de l'interaction entre les azolés et les dérivés de la vitamine D inhibant le métabolisme des rétinoïdes et permettant d'augmenter les taux intracellulaires d'hormone active (Kato et al. *Biochem. J.* (1992) 286 : 755-760, Jugert et al. *Skin Pharmacol.* 1998).

Il est connu par ailleurs que l'un des effets secondaires majeurs des rétinoïdes lors d'une application topique reste l'irritation induite. Cet effet peut-être rédhibitoire à l'observance du traitement.

Le rétinaldéhyde (RAL), un membre de la famille des rétinoïdes, est un métabolite naturel de la vitamine A, actuellement utilisé en application topique chez l'homme. Il a été démontré que le RAL exerce une activité biologique dans la peau en induisant une hyperplasie épidermique, de même qu'une nette augmentation de l'expression du CD44 et du HA dans l'épiderme folliculaire et interfolliculaire des souris C57BL/6 et SKH1 sans poils (SKH1 *hairless*). Ces effets ont également été observés suite à l'application topique de l'acide rétinoïque (RA) et du rétinol (ROL). Toutefois,

l'expression du CD44 et celle du HA ont été plus fortement augmentées chez les souris traitées au RAL que chez celles traitées au RA ou au ROL.

Le CD44 est une glycoprotéine transmembranaire polymorphique qui a plusieurs isoformes générées par l'épissage alternatif et les modifications post-traductionnelles. Dans une étude récente nous avons démontré que deux fonctions majeures du CD44 dans la peau murine sont (i) la régulation de la prolifération kératinocytaire en réponse à des stimuli extracellulaires et (ii) le maintien de l'homéostasie locale du HA (Kaya G., Rodriguez I., Jorcano JL., Vassalli P., Stamenkovic I. *Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. Genes & Development.* 11(8):996-1007, 1997). Nous avons également observé une diminution de l'expression du CD44 épidermique chez les patients souffrant de lichen scléro-atrophique, qui est potentiellement responsable de la déposition dermique du HA et de l'atrophie épidermique dans cette maladie (Kaya G., Augsburger E., Stamenkovic K., Saurat JH. *Decrease in epidermal CD44 expression as a potential mechanism for abnormal hyaluronate accumulation in superficial dermis in lichen sclerosus and atrophicus. Journal of Investigate Dermatology.* 115(6):1054-8, 2000).

Le CD44 est impliqué dans les interactions cellule - cellule et cellule - matrice. Une étude récente met en évidence que le couple formé par le CD44 et les fragments de HA (CD44-HAF) est inducteur de mitoses et de néosynthèse de HA (Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. *The structure and function of hyaluronan: An overview.*

Immunol Cell Biol 74(2):1-7, 1996). Les effets épidermiques et dermiques du HA et du RAL semblent donc être médiés par le CD44.

Actuellement il existe des préparations
5 pharmaceutiques et cosmétiques contenant des sels inorganiques du HA de haut poids moléculaire, notamment Healon, Hyalgan, Provisc, Vitrax, et ceux cités dans Martindale The Complete Drug reference, 32^{ème} édition, 1999, The Pharmaceutical Press Editor.

10 Toutefois, le HA passe difficilement à travers la peau étant donné son poids moléculaire élevé.

C'est pourquoi, dans la demande internationale WO 02/076470 A1, les auteurs proposent une composition associant de la N-acétyl-glucosamine à un rétinol.
15 Cette combinaison permet d'augmenter de façon synergique la synthèse d'acide hyaluronique par les cellules épidermiques *in vitro*. Aucun résultat obtenu après application de la formulation *in vivo* n'est mentionné.

La demande japonaise 11279042 décrit des
20 compositions à base de fragments d'acide hyaluronique sulfaté, lesdits fragments ayant de préférence un poids moléculaire compris entre 1 000 et 50 000 Da, les groupements sulfates occupant 10 à 90 % de l'ensemble des substituants R1, R2, R3 et R4 dans la formule. Ces
25 fragments de bas poids moléculaire sont très actifs pour maintenir l'élasticité de la peau et éviter la kératinisation. Au contraire, des fragments d'acide hyaluronique non sulfatés se sont révélés inactifs dans le test.

30 Or les inventeurs ont montré de manière surprenante que le HA non sulfaté hydrolysé en des fragments de poids

moléculaires compris entre 50 000 et 750 000 Da possède une activité biologique sur la peau qui est amplifiée lorsque ces fragments sont associés à un rétinoïde.

La présente invention a en conséquence pour objet
5 des compositions destinées à l'application topique caractérisées en ce qu'elles comprennent à titre de principe actif un ou plusieurs fragments de hyaluronate de bas poids moléculaire compris entre 50 000 et 750 000 Da.

10 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le poids moléculaire des fragments de hyaluronate est compris entre 50 000 et 250 000 Da ou entre 250 000 et 750 000 Da.

Dans un autre mode de réalisation préféré de
15 l'invention, les compositions contiennent en outre au moins un rétinoïde.

La combinaison de fragments de hyaluronate d'un poids moléculaire compris entre 50 000 et 750 000 Da avec un rétinoïde a un effet synergique sur la synthèse de
20 l'acide hyaluronique par les kératinocytes.

Au sens de la présente invention, on entend par rétinoïdes le rétinol et ses isomères, le rétinol, l'acide rétinoïque et ses isomères et les esters de l'acide rétinoïque.

25 On entend par hyaluronate n'importe quel sel, notamment le hyaluronate de sodium.

Les compositions topiques selon l'invention peuvent contenir également des colorants, des huiles silicones, des rétinoïdes ou des pigments colorants, des
30 antiseptiques, des huiles végétales, des antioxydants, des sels minéraux, des épaississants, des modificateurs de pH, des agents absorbant les rayons ultraviolets, des

vitamines ou tout autre excipient acceptable en dermatologie et en pharmacie.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées en cosmétologie et en dermatologie pour
5 prévenir ou améliorer les peaux ridées, les peaux sèches... et permettent de maintenir la fermeté et l'humidité de la peau.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées dans des préparations topiques, dans le domaine
10 de la dermatologie ou de la cosmétologie, dans le but de prévenir ou de traiter les dermatoses associées à une atrophie du tissu cutané et pour lesquelles il sera nécessaire d'améliorer l'état d'hydratation de la peau, de diminuer l'atrophie cutanée comme par exemple dans les
15 effets secondaires aux traitements corticoïdes, de diminuer les rides, de lutter contre le vieillissement cutané photoinduit ou non, de relancer l'activité cellulaire épidermique et dermique, de raffermir la peau, d'augmenter son élasticité.

20 L'invention est illustrée par les exemples et figures qui suivent.

La figure 1 représente la quantité de HA mesurée dans l'épiderme chez des animaux non traités ou des animaux traités deux fois par jour par la préparation 5,
25 la préparation 3 ou la préparation 7 obtenues selon les modes opératoires décrits dans les exemples 1 et 2.

La figure 2 représente le dosage du HA dans le derme chez des animaux non traités ou traités avec la préparation 5, 3 ou 7 telles que préparées dans les
30 exemples 1 et 2.

EXEMPLE 1: Effet des fragments de hyaluronate utilisés par voie topique

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Préparations

5 3 types de fragments de hyaluronate (HAF) ont été évalués:

- HAF de très haut poids moléculaire (1 000 000-2 000 000 Da)
- HAF de bas poids moléculaire (50 000-750 000 Da)
- 10 - HAF (250 000-750 000 Da)
- HAF (50 000-250 000 Da)

• HAF de très bas poids moléculaire (1 000-20 000 Da)

Ces fragments ont été inclus dans les préparations cosmétiques classiques, dont deux exemples de composition

15 sont donnés dans le tableau 1 ci-après :

Ingrédients	Quantités %	Quantités %
PEG 600	5	-
PEG 400	-	1
Sorbitol	-	2
glycérine	-	10
BHT	0,02	-
Lauryl sulfate de sodium	-	0,25
Carbopol	1	-
Vitamine E acétate	0,5	-
Blanc de baleine	-	6
Alcool cétostéarylique	-	3
Huile de vaseline épaisse	5	-
Crémophor RH 40	2	-
Acide sorbique	0,05	-
Nipagine	0,15	-
Phenonip	-	1
Triéthanolamine	2,48	-
Eau	qsp 100	qsp 100

1.2. Mesure de l'activité des HAF

On utilise des souris SKH1 sans poils (SKH1 hairless) à raison de 3 animaux par groupe.

Les différentes préparations sont appliquées par voie topique.

L'épaisseur épidermique est mesurée par un oculaire gradué (Zeiss); grossissement 40 fois, on fait la moyenne
5 de 5 champs par souris.

La cellularité dermique est évaluée en calculant le nombre de cellules dermiques, grossissement 40 fois, on fait la moyenne de 5 champs par souris.

Le nombre des cellules prolifératives de l'épiderme
10 et du derme est mis en évidence par l'immunomarquage de Ki 67 avec un anticorps anti Ki-67 (rat anti-souris, Dako).

La présence de hyaluronate dans le derme est mesurée après application des différentes préparations à raison
15 de deux applications par jour selon la technique ELISA (Corgenix) et le hyaluronate est mis en évidence sur des coupes histologiques par la coloration au fer colloïdal.

2. RÉSULTATS

20 2.1. Effets sur l'épaisseur épidermique, la cellularité dermique et le nombre de cellules prolifératives

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux 2 et
3.

Les préparations 2 et 3 formulées avec des HAF de
25 bas poids moléculaire selon l'invention et appliquées par voie topique, augmentent de façon significative l'épaisseur épidermique et la cellularité dermique chez la souris SKH1 sans poils (SKH1 *hairless*), par rapport aux préparations 1 et 4 contenant respectivement des HAF
30 de haut et très bas poids moléculaire (tableau 2). La préparation 3 augmente aussi de façon significative le nombre des cellules prolifératives de l'épiderme et du

derme chez la souris SKH1 sans poils (SKH1 *hairless*), par rapport aux préparations 1 et 4 (tableau 3).

L'application topique des préparations 2 and 3 induit une cellularité augmentée dans le derme superficiel et profond. Les cellules qui sont augmentées en nombre sont principalement des fibroblastes qui présentent un phénotype d'activation avec un réticulum endoplasmique bien développé.

10 2.2. Effets sur le taux de HA dans le derme

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

La présence de HA dans le derme a été détectée pour les préparations 2 et 3 (préparation 3 > préparation 2).

Le taux de HA n'est pas détectable après application des préparations 1 et 4.

Ainsi les inventeurs ont montré que l'application topique de HAF de bas poids moléculaire a deux conséquences majeures :

1- L'hyperplasie épidermique importante accompagnée par une augmentation de la prolifération cellulaire.

2- L'accumulation focale du HA dans le derme superficiel avec une augmentation importante du nombre de fibroblastes.

conséquences qui ne sont pas observées avec les HAF de haut ou de très bas poids moléculaire.

EXEMPLE 2: Effet de l'association d'un rétinoïde avec des HAF de bas poids moléculaire

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les fragments du tableau 5 sont inclus dans les préparations cosmétiques classiques telles qu'exemplifiées précédemment.

2. RÉSULTATS

Ils sont rassemblés dans les tableaux 6 et 7 et dans les figures 1 et 2. L'application topique des préparations 6 et 7 augmente le nombre de foyers
5 d'épiderme épaissi.

L'effet de l'application du RAL seul (préparation 5) est comparable à l'effet obtenu avec la préparation 8 associant du HAF de petite taille moléculaire avec le RAL, preuve qu'il n'existe pas de synergie entre RAL et
10 des fragments de très bas poids moléculaire.

L'effet synergique de l'association HAF-RAL est particulièrement visible au niveau de la cellularité dermique pour les préparations 6 et 7 (cf tableau 5).

L'application topique des préparations 6 et 7
15 augmente également la coloration de HA dermique (préparation 7 > préparation 6) (cf tableau 7).

L'effet synergique de l'association HAF-RAL a également été mis en évidence par dosage ELISA de la présence de HA dans le derme et l'épiderme des souris qui
20 ont été traitées par les différentes préparations mentionnées ci-dessus.

Les résultats montrent une augmentation significative de la production de HA aussi bien dans le derme (figure 2) que dans l'épiderme (figure 1) après
25 traitement par l'association HAF-RAL (préparation 7) comparativement au traitement par RAL seul (préparation 5) ou HAF seul (préparation 3).

Revendications

- 1 Compositions destinées à l'application topique
caractérisées en ce qu'elles comprennent à titre de
5 principe actif un ou plusieurs fragments de hyaluronate
dont le poids moléculaire est compris entre 50 000 et 750
000 Da et en ce qu'elles contiennent en outre au moins un
rétinoïde.
- 10 2 Compositions selon la revendication 1 caractérisées
en ce que le poids moléculaire des fragments de
hyaluronate est compris entre 50 000 et 250 000 Da ou
entre 250 000 et 750 000 Da.
- 15 3 Compositions selon la revendication 2 caractérisées
en ce que les rétinoïdes sont choisis dans le groupe
constitué par le rétinol et ses isomères, le rétinol,
l'acide rétinoïque et ses isomères et les esters de
l'acide rétinoïque.
- 20 4 Utilisation d'une composition selon l'une quelconque
des revendications 1 à 3 en cosmétologie.
- 5 Composition selon l'une quelconque des revendications
25 1 à 3 à titre de médicament utilisable en dermatologie.

1/3

Tableau 1: Préparations à base de HAF

Type de fragment	Préparation 1	Préparation 2	Préparation 3	Préparation 4
HAF (1 000 000-2 000 000 Da)	0,2%	-	-	-
HAF (250 000-750 000 Da)	-	1%	-	-
HAF (50 000-250 000 Da)	-	-	0,2%	-
HAF (1 000-20 000 Da)	-	-	-	0,2 %

Tableau 2: Effets des HAF selon l'invention (1)

Préparation	Epaisseur épidermique (mm)	Cellularité dermique (c/champs)
Contrôles	0,07±0.02	96±8
Préparation 1	0,14±0.02	99±2
Préparation 2	0,17±0.01	193±4
Préparation 3	0,32±0.06	257±6
Préparation 4	0,11±0.02	99±4

Tableau 3: Effets des HAF selon l'invention (2)

Préparation	Ki 67 épidermique (c/champs)	Ki 67 dermique (c/champs)
Contrôles	26±1	0,95±0,6
Préparation 1	28±4	1±0,2
Préparation 2	ND*	ND
Préparation 3	96±9	5±1
Préparation 4	27±1	1±0,3

*ND: non déterminé

Tableau 4: Effets des HAF selon l'invention sur la présence de HA dans le derme

Préparation	Présence de HA dans le derme mis en évidence par la coloration au fer colloïdal
Contrôles	-
Préparation 1	-
Préparation 2	++++
Préparation 3	+++++
Préparation 4	-

Tableau 5: Préparations à base de HAF et de rétinoïdes

Fragments	Préparation 5	Préparation 6	Préparation 7	Préparation 8
HAF (250 000-750 000 Da)	-	1%	-	-
HAF (50 000-250 000 Da)	-	-	0,2%	-
HAF (1 000-20 000 Da)	-	-	-	0,2 %
Rétinaldéhyde (RAL)	0,05 %	0,05 %	0,05%	0,05 %

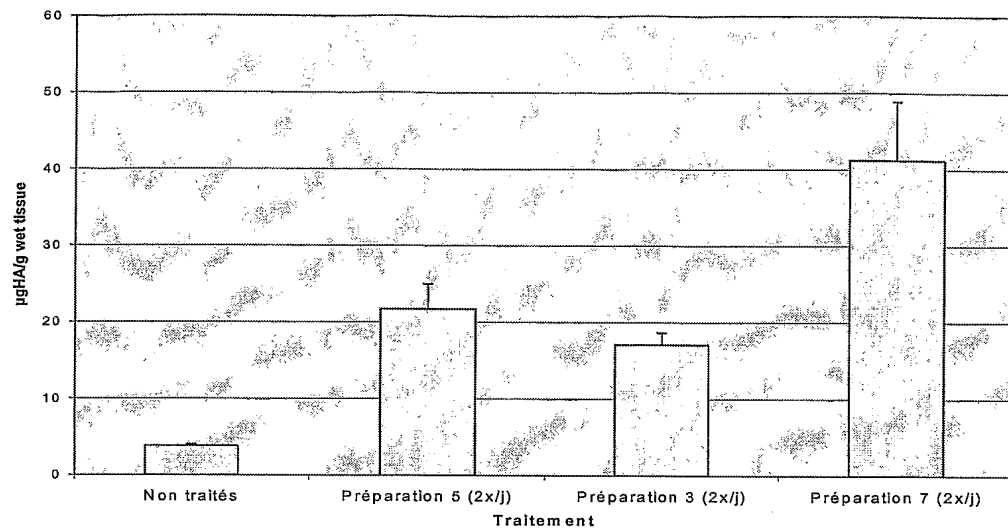
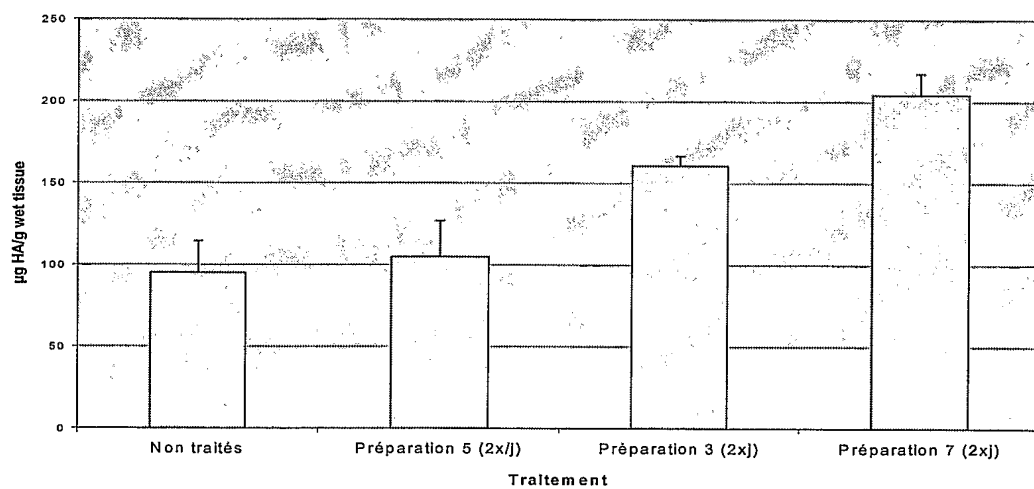
Tableau 6: Etude de l'effet synergique des HAF et du RAL sur l'épaisseur épidermique et la cellularité dermique

Préparation	Epaisseur épidermique (mm)	Cellularité dermique (c/champs)
Contrôles	$0,07 \pm 0,02$	96 ± 8
Préparation 5	$0,17 \pm 0,02$	98 ± 4
Préparation 6	$0,17 \pm 0,04$	195 ± 3
Préparation 7	$0,33 \pm 0,01$	258 ± 5
Préparation 8	$0,19 \pm 0,02$	$97,6 \pm 1$

Tableau 7: Détection de la présence de HA dans le derme après application des HAF-RAL

Préparation	Présence de HA dans le derme mis en évidence par la coloration au fer colloïdal
Contrôles	-
Préparation 5	-
Préparation 6	+++++
Préparation 7	+++++
Préparation 8	-

3/3

Figure 1: Dosage du HA dans l'épiderme**Figure 2:** Dosage du HA dans le derme

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K7/48 A61K31/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/03657 A (NEUDECKER, BIRGIT; WIELAND, EBERHARD; DIEDRICH, FALKO) 18 January 2001 (2001-01-18) page 1, line 17 - line 24; claims 1,4-7; example 3 page 6, line 13 - line 22 page 7, line 34 - line 35 page 8, line 7 - line 9 -----	1-5
E	WO 2005/039532 A (FIDIA FARMACEUTICI S.P.A; MENEGATTI, ENEA; CORTESI, RITA; ESPOSITO, EL) 6 May 2005 (2005-05-06) the whole document -----	1-5
A	GB 2 228 736 A (STERIVET LAB LTD) 5 September 1990 (1990-09-05) the whole document ----- -/--	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 2005

Date of mailing of the international search report

24/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000176

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200267 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2001-430654 XP002330935 & KR 332 031 B (PACIFIC IND CO) 10 April 2002 (2002-04-10) abstract</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>US 6 426 081 B1 (CHONG MYONG HUN) 30 July 2002 (2002-07-30) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>EP 0 197 718 A (FIDIA SPA) 15 October 1986 (1986-10-15) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 00/38647 A (HUSCHKA CHRISTOPH ; MUELLER PETER JUERGEN (DE); FRIES GERHARD (DE); KO) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>EP 0 138 572 A (FIDIA SPA) 24 April 1985 (1985-04-24) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 93/16732 A (NORPHARMCO INC) 2 September 1993 (1993-09-02) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 91/04279 A (SHISEIDO CO LTD) 4 April 1991 (1991-04-04) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>US 5 977 088 A (FALK RUDOLF EDGER ET AL) 2 November 1999 (1999-11-02) the whole document</p> <p>-----</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0103657	A	18-01-2001	DE 19932197 A1	18-01-2001
			AT 279902 T	15-11-2004
			AU 767909 B2	27-11-2003
			AU 5962400 A	30-01-2001
			BR 0011958 A	12-03-2002
			CA 2375537 A1	18-01-2001
			CN 1359285 A	17-07-2002
			WO 0103657 A1	18-01-2001
			DE 50008337 D1	25-11-2004
			EP 1194115 A1	10-04-2002
			EP 1449511 A1	25-08-2004
			ES 2231220 T3	16-05-2005
			JP 2003516312 T	13-05-2003
			NO 20020071 A	11-03-2002
			US 6756045 B1	29-06-2004
			US 2004197282 A1	07-10-2004
			ZA 200200053 A	24-01-2003
WO 2005039532	A	06-05-2005	WO 2005039532 A1	06-05-2005
GB 2228736	A	05-09-1990	CA 2009730 A1	10-08-1990
			DE 4004001 A1	16-08-1990
			FR 2642971 A1	17-08-1990
KR 332031	B		NONE	
US 6426081	B1	30-07-2002	US 2003223953 A1	04-12-2003
EP 0197718	A	15-10-1986	IT 1229075 B	17-07-1991
			IT 1184675 B	28-10-1987
			AR 245369 A1	31-01-1994
			AT 98495 T	15-01-1994
			AU 592077 B2	04-01-1990
			AU 5566286 A	16-10-1986
			BE 904547 A1	03-10-1986
			CA 1340825 C	23-11-1999
			CA 1341087 C	15-08-2000
			CA 1341418 C	21-01-2003
			CH 672886 A5	15-01-1990
			DE 3689384 D1	27-01-1994
			DE 3689384 T2	07-07-1994
			DK 149886 A	06-10-1986
			EP 0197718 A2	15-10-1986
			EP 0555898 A2	18-08-1993
			ES 8800055 A1	01-01-1988
			FI 861395 A , B,	06-10-1986
			FR 2579895 A1	10-10-1986
			HU 40579 A2	28-01-1987
			HU 204202 B	30-12-1991
			IE 64440 B1	09-08-1995
			IN 169540 A1	09-11-1991
			IN 165867 A1	03-02-1990
			JP 2585216 B2	26-02-1997
			JP 61236732 A	22-10-1986
			JP 2677778 B2	17-11-1997
			JP 9169667 A	30-06-1997
			KR 9106810 B1	02-09-1991
			LU 86386 A1	02-09-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0197718	A		NO 861331 A ,B, NZ 215676 A PH 29979 A PT 82342 A ,B US 5631241 A US 5166331 A US 4736024 A US 5442053 A ZA 8602463 A HU 208833 B	06-10-1986 29-08-1989 29-10-1996 01-05-1986 20-05-1997 24-11-1992 05-04-1988 15-08-1995 30-12-1987 28-01-1994
WO 0038647	A	06-07-2000	AT 245410 T AU 2101800 A DE 59906391 D1 WO 0038647 A1 EP 1140006 A1 ES 2203238 T3 JP 2002533376 T US 6689349 B1	15-08-2003 31-07-2000 28-08-2003 06-07-2000 10-10-2001 01-04-2004 08-10-2002 10-02-2004
EP 0138572	A	24-04-1985	IT 1178041 B IT 1212892 B AR 231992 A1 AT 54921 T AU 575861 B2 AU 3414884 A BE 900810 A2 CA 1205031 A1 CH 666897 A5 DE 3482812 D1 DK 485384 A EP 0138572 A2 ES 8507573 A1 FI 843990 A ,B, FR 2553099 A1 HK 66091 A HU 36834 A2 IE 57931 B1 IL 96943 A IN 163192 A1 KR 8601148 B1 LU 85582 A1 NO 844054 A ,B, NZ 209850 A PH 23149 A PT 79339 A ,B SG 59491 G US 5631241 A US 5166331 A US 5442053 A IL 73217 A JP 2611159 B2 JP 8259604 A JP 6008323 B JP 61028503 A US 5925626 A ZA 8407942 A	03-09-1987 30-11-1989 30-04-1985 15-08-1990 11-08-1988 18-04-1985 11-04-1985 27-05-1986 31-08-1988 30-08-1990 12-04-1985 24-04-1985 16-12-1985 12-04-1985 12-04-1985 30-08-1991 28-10-1985 19-05-1993 15-03-1993 20-08-1988 18-08-1986 04-06-1985 12-04-1985 27-11-1987 11-05-1989 01-11-1984 23-08-1991 20-05-1997 24-11-1992 15-08-1995 30-06-1991 21-05-1997 08-10-1996 02-02-1994 08-02-1986 20-07-1999 29-05-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9316732	A	02-09-1993	CA 2061703 A1	21-08-1993
			AP 475 A	08-03-1996
			AT 200736 T	15-05-2001
			AU 3488893 A	13-09-1993
			AU 4273297 A	15-01-1998
			WO 9316732 A1	02-09-1993
			CN 1084064 A ,C	23-03-1994
			CZ 9300230 A3	12-06-2002
			DE 69330180 D1	31-05-2001
			DE 69330180 T2	29-11-2001
			DK 626863 T3	30-07-2001
			EP 0626863 A1	07-12-1994
			ES 2156124 T3	16-06-2001
			FI 943789 A	03-10-1994
			GR 3036164 T3	31-10-2001
			HK 1005983 A1	17-08-2001
			HU 75089 A2	28-04-1997
			HU 9500652 A3	30-10-1995
			IN 175918 A1	28-10-1995
			IN 182267 A1	27-02-1999
			IN 182348 A1	27-03-1999
			IN 179130 A1	30-08-1997
			IN 178280 A1	22-03-1997
			JP 7506812 T	27-07-1995
			MD 960307 A	31-10-1997
			MX 9300904 A1	01-10-1993
			NO 943044 A	19-10-1994
			NZ 249071 A	29-01-1997
			NZ 299280 A	22-12-2000
			PL 173211 B1	27-02-1998
			PT 626863 T	30-08-2001
			RO 117499 B	30-04-2002
			SG 52416 A1	28-09-1998
			SK 11193 A3	09-09-1993
			US 5990096 A	23-11-1999
			US 6140312 A	31-10-2000
			US 6136793 A	24-10-2000
			US 5942498 A	24-08-1999
			US 6218373 B1	17-04-2001
			US 6147059 A	14-11-2000
			US 6087344 A	11-07-2000
WO 9104279	A	04-04-1991	CA 2041640 A1	13-03-1991
			DE 69018440 D1	11-05-1995
			DE 69018440 T2	10-08-1995
			EP 0443043 A1	28-08-1991
			ES 2070335 T3	01-06-1995
			WO 9104279 A1	04-04-1991
US 5977088	A	02-11-1999	US 5990096 A	23-11-1999
			US 6136793 A	24-10-2000
			US 5942498 A	24-08-1999
			US 6218373 B1	17-04-2001
			US 6147059 A	14-11-2000
			US 5972906 A	26-10-1999
			WO 9407505 A1	14-04-1994
			WO 9526193 A1	05-10-1995
			WO 9529683 A1	09-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000176

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5977088	A	WO 9530423 A2	16-11-1995
		WO 9606622 A1	07-03-1996
		WO 9817320 A1	30-04-1998
		EP 0952855 A1	03-11-1999
		US 5792753 A	11-08-1998
		US 6103704 A	15-08-2000
		US 5834444 A	10-11-1998
		US 5614506 A	25-03-1997
		US 5827834 A	27-10-1998
		US 5910489 A	08-06-1999
		US 6022866 A	08-02-2000
		US 5990095 A	23-11-1999
		US 6194392 B1	27-02-2001
		US 5852002 A	22-12-1998
		US 5830882 A	03-11-1998
		US 5817642 A	06-10-1998
		US 5811410 A	22-09-1998
		US 6017900 A	25-01-2000
		US 5962433 A	05-10-1999
		US 5824658 A	20-10-1998
		US 6087344 A	11-07-2000
		US 5817644 A	06-10-1998
		US 2004019011 A1	29-01-2004
		US 6475795 B1	05-11-2002
		US 2002077314 A1	20-06-2002
		US 6114314 A	05-09-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000176

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/48 A61K31/74

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/03657 A (NEUDECKER, BIRGIT; WIELAND, EBERHARD; DIEDRICH, FALKO) 18 janvier 2001 (2001-01-18) page 1, ligne 17 - ligne 24; revendications 1,4-7; exemple 3 page 6, ligne 13 - ligne 22 page 7, ligne 34 - ligne 35 page 8, ligne 7 - ligne 9 -----	1-5
E	WO 2005/039532 A (FIDIA FARMACEUTICI S.P.A; MENEGATTI, ENEA; CORTESI, RITA; ESPOSITO, EL) 6 mai 2005 (2005-05-06) le document en entier -----	1-5
A	GB 2 228 736 A (STERIVET LAB LTD) 5 septembre 1990 (1990-09-05) le document en entier ----- -/-	1-5



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/06/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200267 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2001-430654 XP002330935 & KR 332 031 B (PACIFIC IND CO) 10 avril 2002 (2002-04-10) abrégé</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>US 6 426 081 B1 (CHONG MYONG HUN) 30 juillet 2002 (2002-07-30) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>EP 0 197 718 A (FIDIA SPA) 15 octobre 1986 (1986-10-15) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 00/38647 A (HUSCHKA CHRISTOPH ; MUELLER PETER JUERGEN (DE); FRIES GERHARD (DE); KO) 6 juillet 2000 (2000-07-06) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>EP 0 138 572 A (FIDIA SPA) 24 avril 1985 (1985-04-24) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 93/16732 A (NORPHARMCO INC) 2 septembre 1993 (1993-09-02) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>WO 91/04279 A (SHISEIDO CO LTD) 4 avril 1991 (1991-04-04) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5
A	<p>US 5 977 088 A (FALK RUDOLF EDGER ET AL) 2 novembre 1999 (1999-11-02) le document en entier</p> <p>-----</p>	1-5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000176

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0103657	A	18-01-2001	DE 19932197 A1	18-01-2001
			AT 279902 T	15-11-2004
			AU 767909 B2	27-11-2003
			AU 5962400 A	30-01-2001
			BR 0011958 A	12-03-2002
			CA 2375537 A1	18-01-2001
			CN 1359285 A	17-07-2002
			WO 0103657 A1	18-01-2001
			DE 50008337 D1	25-11-2004
			EP 1194115 A1	10-04-2002
			EP 1449511 A1	25-08-2004
			ES 2231220 T3	16-05-2005
			JP 2003516312 T	13-05-2003
			NO 20020071 A	11-03-2002
			US 6756045 B1	29-06-2004
			US 2004197282 A1	07-10-2004
			ZA 200200053 A	24-01-2003
WO 2005039532	A	06-05-2005	WO 2005039532 A1	06-05-2005
GB 2228736	A	05-09-1990	CA 2009730 A1	10-08-1990
			DE 4004001 A1	16-08-1990
			FR 2642971 A1	17-08-1990
KR 332031	B		AUCUN	
US 6426081	B1	30-07-2002	US 2003223953 A1	04-12-2003
EP 0197718	A	15-10-1986	IT 1229075 B	17-07-1991
			IT 1184675 B	28-10-1987
			AR 245369 A1	31-01-1994
			AT 98495 T	15-01-1994
			AU 592077 B2	04-01-1990
			AU 5566286 A	16-10-1986
			BE 904547 A1	03-10-1986
			CA 1340825 C	23-11-1999
			CA 1341087 C	15-08-2000
			CA 1341418 C	21-01-2003
			CH 672886 A5	15-01-1990
			DE 3689384 D1	27-01-1994
			DE 3689384 T2	07-07-1994
			DK 149886 A	06-10-1986
			EP 0197718 A2	15-10-1986
			EP 0555898 A2	18-08-1993
			ES 8800055 A1	01-01-1988
			FI 861395 A , B,	06-10-1986
			FR 2579895 A1	10-10-1986
			HU 40579 A2	28-01-1987
			HU 204202 B	30-12-1991
			IE 64440 B1	09-08-1995
			IN 169540 A1	09-11-1991
			IN 165867 A1	03-02-1990
			JP 2585216 B2	26-02-1997
			JP 61236732 A	22-10-1986
			JP 2677778 B2	17-11-1997
			JP 9169667 A	30-06-1997
			KR 9106810 B1	02-09-1991
			LU 86386 A1	02-09-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/000176

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0197718	A		NO 861331 A ,B,	06-10-1986
			NZ 215676 A	29-08-1989
			PH 29979 A	29-10-1996
			PT 82342 A ,B	01-05-1986
			US 5631241 A	20-05-1997
			US 5166331 A	24-11-1992
			US 4736024 A	05-04-1988
			US 5442053 A	15-08-1995
			ZA 8602463 A	30-12-1987
			HU 208833 B	28-01-1994
WO 0038647	A	06-07-2000	AT 245410 T	15-08-2003
			AU 2101800 A	31-07-2000
			DE 59906391 D1	28-08-2003
			WO 0038647 A1	06-07-2000
			EP 1140006 A1	10-10-2001
			ES 2203238 T3	01-04-2004
			JP 2002533376 T	08-10-2002
			US 6689349 B1	10-02-2004
EP 0138572	A	24-04-1985	IT 1178041 B	03-09-1987
			IT 1212892 B	30-11-1989
			AR 231992 A1	30-04-1985
			AT 54921 T	15-08-1990
			AU 575861 B2	11-08-1988
			AU 3414884 A	18-04-1985
			BE 900810 A2	11-04-1985
			CA 1205031 A1	27-05-1986
			CH 666897 A5	31-08-1988
			DE 3482812 D1	30-08-1990
			DK 485384 A	12-04-1985
			EP 0138572 A2	24-04-1985
			ES 8507573 A1	16-12-1985
			FI 843990 A ,B,	12-04-1985
			FR 2553099 A1	12-04-1985
			HK 66091 A	30-08-1991
			HU 36834 A2	28-10-1985
			IE 57931 B1	19-05-1993
			IL 96943 A	15-03-1993
			IN 163192 A1	20-08-1988
			KR 8601148 B1	18-08-1986
			LU 85582 A1	04-06-1985
			NO 844054 A ,B,	12-04-1985
			NZ 209850 A	27-11-1987
			PH 23149 A	11-05-1989
			PT 79339 A ,B	01-11-1984
			SG 59491 G	23-08-1991
			US 5631241 A	20-05-1997
			US 5166331 A	24-11-1992
			US 5442053 A	15-08-1995
			IL 73217 A	30-06-1991
			JP 2611159 B2	21-05-1997
			JP 8259604 A	08-10-1996
			JP 6008323 B	02-02-1994
			JP 61028503 A	08-02-1986
			US 5925626 A	20-07-1999
			ZA 8407942 A	29-05-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000176

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9316732	A	02-09-1993	CA 2061703 A1	21-08-1993
			AP 475 A	08-03-1996
			AT 200736 T	15-05-2001
			AU 3488893 A	13-09-1993
			AU 4273297 A	15-01-1998
			WO 9316732 A1	02-09-1993
			CN 1084064 A ,C	23-03-1994
			CZ 9300230 A3	12-06-2002
			DE 69330180 D1	31-05-2001
			DE 69330180 T2	29-11-2001
			DK 626863 T3	30-07-2001
			EP 0626863 A1	07-12-1994
			ES 2156124 T3	16-06-2001
			FI 943789 A	03-10-1994
			GR 3036164 T3	31-10-2001
			HK 1005983 A1	17-08-2001
			HU 75089 A2	28-04-1997
			HU 9500652 A3	30-10-1995
			IN 175918 A1	28-10-1995
			IN 182267 A1	27-02-1999
			IN 182348 A1	27-03-1999
			IN 179130 A1	30-08-1997
			IN 178280 A1	22-03-1997
			JP 7506812 T	27-07-1995
			MD 960307 A	31-10-1997
			MX 9300904 A1	01-10-1993
			NO 943044 A	19-10-1994
			NZ 249071 A	29-01-1997
			NZ 299280 A	22-12-2000
			PL 173211 B1	27-02-1998
			PT 626863 T	30-08-2001
			RO 117499 B	30-04-2002
			SG 52416 A1	28-09-1998
			SK 11193 A3	09-09-1993
			US 5990096 A	23-11-1999
			US 6140312 A	31-10-2000
			US 6136793 A	24-10-2000
			US 5942498 A	24-08-1999
			US 6218373 B1	17-04-2001
			US 6147059 A	14-11-2000
			US 6087344 A	11-07-2000
WO 9104279	A	04-04-1991	CA 2041640 A1	13-03-1991
			DE 69018440 D1	11-05-1995
			DE 69018440 T2	10-08-1995
			EP 0443043 A1	28-08-1991
			ES 2070335 T3	01-06-1995
			WO 9104279 A1	04-04-1991
US 5977088	A	02-11-1999	US 5990096 A	23-11-1999
			US 6136793 A	24-10-2000
			US 5942498 A	24-08-1999
			US 6218373 B1	17-04-2001
			US 6147059 A	14-11-2000
			US 5972906 A	26-10-1999
			WO 9407505 A1	14-04-1994
			WO 9526193 A1	05-10-1995
			WO 9529683 A1	09-11-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2005/000176

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5977088	A	WO 9530423 A2	16-11-1995
		WO 9606622 A1	07-03-1996
		WO 9817320 A1	30-04-1998
		EP 0952855 A1	03-11-1999
		US 5792753 A	11-08-1998
		US 6103704 A	15-08-2000
		US 5834444 A	10-11-1998
		US 5614506 A	25-03-1997
		US 5827834 A	27-10-1998
		US 5910489 A	08-06-1999
		US 6022866 A	08-02-2000
		US 5990095 A	23-11-1999
		US 6194392 B1	27-02-2001
		US 5852002 A	22-12-1998
		US 5830882 A	03-11-1998
		US 5817642 A	06-10-1998
		US 5811410 A	22-09-1998
		US 6017900 A	25-01-2000
		US 5962433 A	05-10-1999
		US 5824658 A	20-10-1998
		US 6087344 A	11-07-2000
		US 5817644 A	06-10-1998
		US 2004019011 A1	29-01-2004
		US 6475795 B1	05-11-2002
		US 2002077314 A1	20-06-2002
		US 6114314 A	05-09-2000
